

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber:
G. Laux
H. J. Möller

W. E. Müller
H. Reichmann
J. Fritze

Selektive Inhibition des Energiestoffwechsels aktivierter T-Zellen

Teriflunomid bei multipler Sklerose

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Teriflunomid bei multipler Sklerose

Selektive Inhibition des Energiestoffwechsels aktivierter T-Zellen

In der krankheitsmodifizierenden Therapie der schubförmig remittierenden MS (RRMS) ist Teriflunomid seit vielen Jahren fest etabliert. Bei der oral zu verabreichenden Substanz handelt es sich um einen Inhibitor des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH). Der genaue Wirkungsmechanismus war bisher aber noch nicht vollständig aufgeklärt. Neue Untersuchungen weisen nun darauf hin, dass Teriflunomid vor allem den Energiestoffwechsel hochaffiner T-Zellen hemmt. Die neuen Erkenntnisse der TERI-DYNAMIC-Studie [6] und ihre Implikationen für die MS-Therapie erläutert Prof. Dr. Luisa Klotz, Münster, in einem Interview.

Frau Professor Klotz, im Rahmen der TERI-DYNAMIC-Studie untersuchten Sie und Ihre Kollegen die Wirkung von Teriflunomid auf den Zellstoffwechsel. Was war der Hintergrund der Studie?

Klotz: In präklinischen Untersuchungen am Zellmodell haben wir festgestellt, dass der DHODH-Inhibitor Teriflunomid nicht auf alle T-Zellen gleich wirkt. Vielmehr scheint die Wirkstärke abhängig von der jeweiligen T-Zellpopulation zu sein. Die Studie TERI-DYNAMIC hatte das Ziel, die genauen Ursachen für die unterschiedliche Wirkstärke von Teriflunomid auf die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen zu erforschen. Daher haben wir an T-Zellen von MS-Patienten und an T-Zellen von transgenen Mäusen untersucht, ob zwischen der Proliferationshemmung von T-Zellen und der Affinität des autoantigen-spezifischen T-Zell-Rezeptors ein Zusammenhang besteht.

Welche wesentlichen Erkenntnisse zum Wirkungsmechanismus von Teriflunomid haben die neuen Daten erbracht?

Klotz: Die Studienergebnisse zeigen eindeutig, dass die Wirksamkeit von Teriflunomid abhängig ist von der Affinität des T-Zell-Rezeptors und dem individuellen metabolischen Profil verschiedener T-Zell-Subpopulationen. Teriflunomid hemmt präferenziell den Energiestoffwechsel von hochaffinen T-Zellen, also von solchen Zellen, die besonders stark aktiviert werden. Die Proliferation von niedrigaffinen T-Zellen wird durch die Substanz kaum beeinträchtigt. Mit anderen Worten: Nicht alle T-Zell-Subpopulationen werden gleichermaßen von Teriflunomid in ihrem Zellstoffwechsel beeinträchtigt. Infolge der durch Teriflunomid vermittelten Hemmung des Enzyms DHODH werden ohnehin vor allem aktivierte T-Zellen getroffen.

Was sind die Folgen für die T-Zellen?

Klotz: Durch die Inhibition der DHODH, einem Schlüsselenzym im Zellstoffwechsel, greift Teriflunomid gezielt in den mitochondrialen Energiestoffwechsel ein und hemmt selektiv

die Proliferation der metabolisch aktiven T-Zellen. Der große Pool der ruhenden T-Zellen wird in ihrer Funktion und Proliferation nicht beeinträchtigt. Anstatt die generelle Immunfunktion lahm zu legen, wirkt Teriflunomid präferenziell auf die hochaffinen T-Zellpopulationen. Gerade in der frühen Aktivierungsphase sind diese Zellen besonders stark auf die mitochondriale Energiegewinnung angewiesen. Unter der Behandlung mit Teriflunomid können die Mitochondrien nicht mehr die erforderliche Energie produzieren, die die T-Zellen für ihre Vermehrung und Effektorfunktionen benötigen. Teriflunomid führt also nicht zu einer Zerstörung der T-Zellen, sondern dämpft gezielt eine übermäßige Aktivierung ein. Folge der direkt von der Aktivierung der Zellen abhängigen Wirkung der Substanz ist eine verringerte Produktion und Freisetzung proinflammatorischer Botenstoffe, sodass die entzündliche Aktivierung insgesamt gedrosselt wird.

Können die neuen Erkenntnisse zur affinitätsabhängigen Wirkung auf B-Zellen übertragen werden?

Klotz: Den Effekt von Teriflunomid auf B-Zellen haben wir bisher noch nicht gezielt untersucht. Die Ähnlichkeit zwischen T-Zellen und B-Zellen, in Bezug auf bestimmte funktionelle Aspekte und auch in Bezug auf die Mechanismen der zellulären Energiegewinnung, lässt jedoch zumindest vermuten, dass hier in Abhängigkeit von der B-Zell-Affinität ähnliche differenzielle Effekte zu erwarten sind.

Inwieweit lassen sich diese Befunde auf den Menschen übertragen?

Klotz: Ob sich die Erkenntnisse zur affinitätsabhängigen Blockade des Energiestoffwechsels von T-Zellen auch auf den Menschen übertragen lassen, lässt sich noch nicht sagen. Wir konnten aber in unseren Untersuchungen zeigen, dass Teriflunomid den Energiestoffwechsel von humanen T-Zellen eben-

Teriflunomid – umfassende Evidenz bei RRMS

- Gute Wirksamkeit in klinischen und Real-World-Studien
 - Nur Teriflunomid konnte in zwei Zulassungsstudien eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression vs. Placebo belegen, während dies bei vergleichbaren oralen Präparaten nicht gelang [2, 5, 8].
 - Die Number needed to treat (NNT) zur Verhinderung eines Schubs war mit 5,9 bzw. 5,6 unter Teriflunomid vergleichbar mit der NNT von 5,3 bzw. 5,6 unter Dimethylfumarat (DMF) [2, 5, 8]. Bei der Verhinderung hospitalisierungspflichtiger Schübe war Teriflunomid (NNT: 12,2 bzw. 20,0) gegenüber DMF (NNT: 50 bzw. 58) überlegen [2, 5, 8].
 - Real-World-Daten untermauern die gute Wirksamkeit. In einer US-Real-World-Studie führte Teriflunomid zu einer stärkeren Reduktion der Hirnatrophie als DMF (–0,1% vs. –0,5% pro Jahr; p = 0,0212) [10].
- Langfristig anhaltende Wirksamkeit
 - Die Ergebnisse mehrerer Extensionsstudien belegen eine lang anhaltende Wirksamkeit von Teriflunomid von bis zu 12 Jahren [4].
 - Die Schubrate lag mit durchschnittlich 0,23 pro Jahr auf niedrigem Niveau; der EDSS blieb stabil (2,57 bei Baseline und 2,27 im Jahr 12) [4].
- Konsistentes Langzeitsicherheits- und Verträglichkeitsprofil
 - In der Langzeittherapie über bis zu 13 Jahre wies Teriflunomid ein günstiges Sicherheitsprofil auf – ohne neue oder unerwartete Nebenwirkungen [7].
 - Als häufigste Nebenwirkungen traten eine leichte Erhöhung des ALT (Alanin-Aminotransferase)-Werts, eine meist reversibel verminderte Haardichte*, Kopfschmerzen, Übelkeit und Diarrhöen auf. Die meisten unerwünschten Wirkungen waren mild bis moderat ausgeprägt [3].
 - Erfahrungen aus der Behandlung von > 100 000 Patienten mit > 285 800 Patientenjahren bestätigen das günstige Sicherheitsprofil von Teriflunomid [9].
- Wirkungsmechanismus
 - Teriflunomid ist ein Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften. Durch die Inhibition der mitochondrialen DHODH wirkt die Substanz selektiv und reversibel auf aktivierte T- und B-Zellen [3]. Die Grundfunktion des Immunsystems sowie die Immunantwort auf inaktive Impfstoffe (z. B. Gripeschutzimpfung) bleiben erhalten [1].

* 87,1% der Fälle unter Teriflunomid 14 mg bildeten sich zurück. Bei 1,3% der Fälle kam es zu einem Behandlungsabbruch

so beeinflusst wie den von Maus-T-Zellen. Zudem sind auch beim Menschen relativ selektive Effekte auf verschiedene T-Zell-Subpopulationen zu beobachten. Während vor allem bei proentzündlichen T-Helfer-1-Zellen unter Teriflunomid eine Abnahme zu beobachten war, zeichnete sich bei antientzündlichen oder regulatorischen T-Zell-Populationen, beispielsweise bei T_{reg}-Zellen, eine relative Zunahme ab.

Welche Implikationen haben die neuen Erkenntnisse zum Wirkungsmechanismus von Teriflunomid für die MS-Therapie?

Klotz: Unter einer Therapie mit Teriflunomid wird die verstärkte Aktivierung bestimmter T-Zellen vermindert, ohne jedoch die für die Infektabwehr benötigten Funktionen des Immunsystems relevant zu beeinträchtigen. Die Ergebnisse verschiedener Impfstudien bestätigen ebenfalls, dass allenfalls eine minimale und klinisch nicht relevante Reduktion der Impfantwort unter Teriflunomid auftreten kann.

Was bedeuten diese Erkenntnisse für Patienten mit RRMS?

Klotz: Auf Basis der neuen Erkenntnisse können wir den Patienten das Nutzen-Risiko-Profil der Substanz besser vermitteln. Für den Patienten ist es wichtig zu wissen, dass dieses Medikament selektiv auf bestimmte T-Zellpopulationen wirkt und wichtige Funktionen des Immunsystems, die zur Infektabwehr benötigt werden, aufrecht erhält. Das ist ein großer Unterschied zu klassischen Immunsuppressiva. Die immunologischen Veränderungen unter Teriflunomid sind allerdings bei einzelnen Patienten unterschiedlich. Ob das Ausmaß dieser Veränderun-

gen mit der klinischen Wirksamkeit korreliert, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Falls sich ein Zusammenhang bestätigt, könnte es in Zukunft möglich sein, das individuelle Ansprechen durch einfache immunologische Tests vorauszusagen.

Literatur

1. Bar-Or A, et al. *Neurology* 2013;81:552–8.
2. Confavreux C, et al. *Lancet Neurol* 2014;13:247–56.
3. Fachinformation Aubagio®; Stand: Oktober 2019.
4. Freedman MS, et al. *Mult Scler* 2018;24(Suppl 2):530–737; P1233.
5. Freedman MS, et al. *Mult Scler Relat Disord* 2016;10:204–12.
6. Klotz L, et al. *Sci Transl Med* 2019; doi: 10.1126/scitranslmed.aaa05563.
7. Miller AE. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10:381–96.
8. O'Connor P, et al. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303.
9. Sanofi Genzyme, data on file.
10. Zivadinov R, et al. *J Comp Eff Res* 2019;8:305–16.

Disclaimer

Die hier dargestellten Effekte sind In-vitro-Ergebnisse aus Experimenten mit Zelllinien. In-vitro-Resultate lassen sich nicht bedingungslos auf in vivo übertragen und ersetzen nicht randomisierte, kontrollierte Studien.

Psychopharmakotherapie extra

ISSN 1438-7018 | Beilage zu „Psychopharmakotherapie“ 27. Jahrgang, Heft 5/2020

Redaktion: Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung)

Anzeigen – Leitung Media: Kornelia Wind

Druck und buchbinderische Verarbeitung: W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg Str 722, 70329 Stuttgart

Berichterstattung: Abdol A. Ameri, Weidenstetten

Diese Beilage erscheint im Auftrag von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

© 2020 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Organ der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)
Organ des Instituts für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie e. V. (AMSP e. V.)
Organ der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Neuro-Psychopharmako-Therapie (GESENT) e. V.

Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für Psychologische Medizin (IPM), Nussbaumstr. 9, 83564 Soyen
Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt/M.
Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Prof. Dr. Jürgen Fritze, Aternweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dipl.-Biol. Dr. Maja M. Christ, Dr. Stefan Fischer,
Solvejg Langer, Dr. Tanja Sauße und Dr. Jasmine Thibaut
Assistenz: Gabriele Frey, Birthe Bode
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag und Sitz der Redaktion

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -2 90
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Benjamin Wessinger,
André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich),
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart,
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann,
Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail:
khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Mediaberatung: Dr. Axel Sobek, Reiderstraße 34,
42566 Solingen, Tel. (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12)
64 59 23 83, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-
verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 27 vom 1.1.2020

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und

Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

© 2020 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart



Printed in Germany
ISSN 0944-6877

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2018

Grafisches Konzept: Wessinger und Peng GmbH,
Stuttgart/Zürich
Grafik: Ruth Hammelehle, Bad Boll

Druck und buchbinderische Verarbeitung:
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart