

Therapie der milden und moderaten RRMS mit Teriflunomid

# Umfassende Wirksamkeit – auch auf die Hirnatrophie

**Für Patienten mit milder und moderater schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) ist Teriflunomid (Aubagio®) eine in mehrerer Hinsicht vorteilhafte orale Therapieoption: In kontrollierten und in ‚Real World‘-Studien reduzierte der orale Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH)-Hemmer die Schubrate, die radiologische MS-Aktivität und die Behinderungsprogression signifikant und über Jahre anhaltend – bei einem auch langfristig guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Darüber hinaus kann Teriflunomid die Zunahme der prognoserelevanten Hirnatrophie und der kognitiven Defizite der Patienten deutlich reduzieren. Dass der Immunmodulator für Patienten und Ärzte – auch in COVID-19-Zeiten – ein zuverlässiger Partner in der MS-Behandlung ist, schilderten erfahrene Neurologen auf einer Fachpressekonferenz von Sanofi.**

Der Daten- und Erfahrungslage nach ist die Teriflunomid-Therapie umfassend wirksam. Wie Prof. Mark Obermann, Höxter, berichtete, reduzierten 14 mg Teriflunomid die Schubrate in den zulassungsrelevanten Studien TEMSO und TOWER versus Placebo signifikant um 31,5% bzw. 36,3%,<sup>1,2</sup> die Schübe mit Residuen sogar um 53%.<sup>3</sup> Einer gepoolten Analyse zufolge ist es in allen Altersgruppen wirksam.<sup>4</sup> Auch die Behinderungsprogression der Patienten wird konsistent und langfristig gebremst: In Langzeitstudien blieben die EDSS-Werte der Patienten über bis zu zwölf Jahre stabil, hob Obermann hervor.<sup>5</sup> Wichtig ist nach seinen Worten auch der rasche Wirkeintritt: Bereits sechs Wochen nach Therapiebeginn mit Teriflunomid

waren Schubrate und MRT-Läsionslast sichtbar reduziert.<sup>6,7</sup> Aus seiner Praxis ergänzte Dr. Thorsten Schulte, Paderborn, dass die Therapiezufriedenheit der Patienten unter Teriflunomid hoch ist. Dies demonstriert auch die von ihm vorgestellte *Kasuistik* (S. 2 oben).

## Zunahme der Hirnatrophie gebremst

Im Zuge des Alterungsprozesses schrumpft das Hirnvolumen bei Gesunden jährlich um etwa 0,2% bis 0,4%, erläuterte Prof. Mike P. Wattjes, Hannover, bei MS-Patienten dagegen um 0,5% bis 1%. Diese forcierte Atrophie wurde den MRT-Daten der TEMSO-Studie zufolge durch Teriflunomid über zwei Jahre um 30,6% reduziert.<sup>8</sup> Ein „absolut wünschenswerter Effekt“, so Wattjes. Dieser Effekt lag

## Selektiver Wirkmechanismus

Seine antientzündlichen Effekte entfaltet Teriflunomid über die Hemmung des Enzyms DHODH, das die De-novo-Synthese von Pyrimidin blockiert und so selektiv und reversibel die Proliferation autoreaktiver T-Lymphozyten reduziert.<sup>19</sup> Untersuchungen zeigen, dass Teriflunomid bevorzugt die Teilung hochaffiner T-Zellen hemmt, wobei T-Zellen mit hoher Myelin-Bindungsaffinität deutlich stärker inhibiert werden als jene mit schwacher Affinität.<sup>24</sup> Dadurch lässt sich auch seine gute klinische Wirksamkeit erklären. Wie Dr. Boris-Alexander Kallmann, Bamberg, ergänzte, weist Teriflunomid potenziell antivirale Eigenschaften auf: Durch die DHODH-Hemmung werden die für die Virusreplikation in der Wirtszelle benötigten Stoffe reduziert.<sup>25</sup> Dies könnte die Replikation des Virus erschweren.\*

in den Head-to-head Studien ASCLEPIOS I und II auf dem gleichen Niveau wie unter einer Therapie mit dem anti-CD20-Antikörper Ofatumumab – sogar mit numerischen Vorteilen für Teriflunomid.<sup>9</sup>

## Behinderungszunahme verringert und Kognition stabilisiert

Wie Wattjes betonte, ist die Hirnatrophie direkt mit der Behinderungszunahme assoziiert: „Patienten mit dem geringsten Hirnvolumenverlust innerhalb von zwei Jahren“, berichtete er aus einer Auswertung zu Teriflunomid, „hatten im Verlauf von sieben Jahren eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für eine über 12 und 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression“.<sup>10</sup> Wie der Experte hervorhob, schützte Teriflunomid besonders die kortikale graue Substanz, wie die TOPIC-Studie zeigte (Abb. 1).<sup>11</sup> Dabei stellt die kortikale Dicke den besten Prädiktor für kognitive Beeinträchtigungen im Verlauf dar.<sup>12</sup> Dies harmoniert mit den Resultaten der Phase-IV-Studie Teri-PRO: 48 Wochen nach Therapiebeginn mit Teriflunomid hatte ein gleich bleibender Anteil der MS-Patienten keine oder nur minimale kognitive Beeinträchtigungen entwickelt.<sup>13</sup>

## Günstige Number Needed to Treat

Die Number Needed to Treat (NNT) ist ein wichtiges Maß der Wirksamkeit im Therapiealltag.<sup>14</sup> Den jeweiligen Zulassungsstudien TEMSO und TOWER bzw. DEFINE und

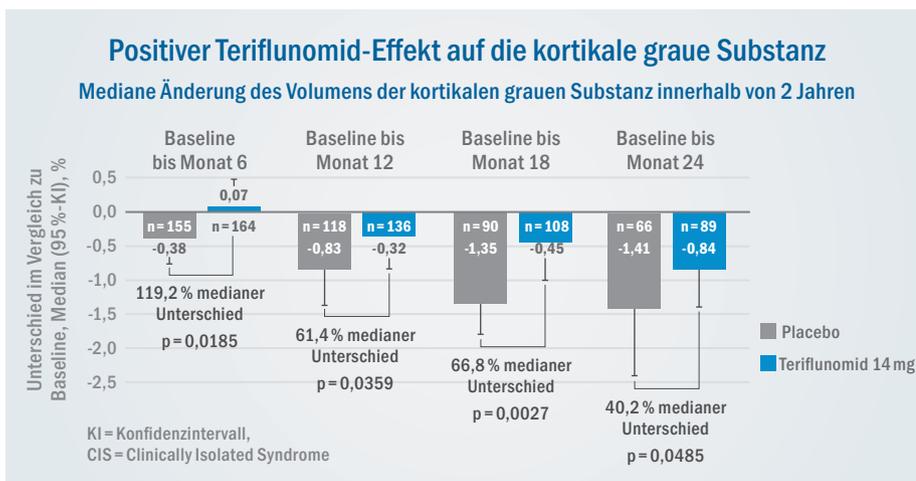


Abb. 1: Teriflunomid kann die Zunahme der Hirnatrophie bei MS-Patienten verringern. In der TOPIC-Studie wurde die Volumenabnahme der grauen Substanz bei CIS-Patienten über zwei Jahre gegenüber Placebo signifikant reduziert. Mod. nach [11]

## Kasuistik zur Therapieumstellung auf Teriflunomid

## Im Alltag belastbarer und höhere Lebensqualität

Von einer heute 48-jährigen Finanzangestellten mit einer RRMS-Erstdiagnose im Jahre 2010 berichtete *Thorsten Schulte* den bisherigen Behandlungsverlauf und die vorteilhaften Auswirkungen eines Therapiewechsels von einem „Injectable“ auf das orale Teriflunomid.

Initial wurde die Patientin auf Interferon-beta 1a (3 x Woche s.c.) eingestellt. Darunter blieb sie weitgehend stabil, wenngleich 2014 eine neue T2-Läsion festgestellt wurde, und 2015 eine einseitige Optikusneuritis auftrat. Sie litt zeitweise unter Fatigue-Beschwerden und hitzeabhängigen Symptomen (Uhthoff-Phänomen), die sich im Langzeitverlauf verschlimmerten. Die Patientin musste wegen grippaler Symptome nach IFN $\beta$ -Verabreichung häufiger Ibuprofen einnehmen, war von den Injektionen „zunehmend genervt“ und verschob diese manchmal auch. Ihre Adhärenz wurde damit zunehmend als kritisch angesehen.

## Alternativen erörtert: Die Wahl fiel auf Teriflunomid

In dieser Situation wurden 2017 mit ihr die möglichen Alternativen diskutiert. Da die Patientin eine orale Therapie wünschte, und die Familienplanung (sie hatte schon zwei Kinder) abgeschlossen war, wurde sie von IFN $\beta$  auf 1 x täglich 14 mg

Teriflunomid umgestellt. Im Folgenden wurden keine Probleme mit der Therapie geschildert, die Laborwerte waren unauffällig und die Patientin war glücklich „die Spritze los zu sein“.

## Weniger Fatigue, hohe Therapiezufriedenheit

Die Patientin schilderte unter Teriflunomid eine deutliche Abnahme der Fatigue und eine vermehrte Belastbarkeit im Alltag. Sie war mit der oralen Therapie hochzufrieden und verzeichnete auch eine Zunahme ihrer Lebensqualität. Bis heute ist sie sowohl klinisch und radiologisch stabil als auch serologisch unauffällig. Trotz vollständiger Immunisierung (inkl. Booster) infizierte sie sich im Februar 2022 mit SARS-COV2, hatte aber erfreulicherweise nur einen milden Verlauf in Form eines „Schnupfens“. Die orale Therapie mit Teriflunomid wird bis heute fortgeführt.

CONFIRM zufolge ist Teriflunomid vergleichbar klinisch wirksam wie das ebenfalls orale Dimethylfumarat (DMF).<sup>15</sup> Die NNT für die Verhinderung eines Schubes lag unter Teriflunomid bei 5,9 bzw. 5,6 vs. 5,3 bzw. 5,6 unter DMF.<sup>15</sup> Und die NNT zur Verhinderung eines Schubes mit Hospitalisierung betragen 12,2 bzw. 20,0 vs. 50,0 bzw. 58,8.

Anders als DMF reduzierte nur Teriflunomid 14 mg das Risiko einer Behinderungsprogression in beiden Zulassungsstudien signifikant.<sup>1,2</sup> Damit war auch die NNT, um bei einem Patienten eine EDSS-Zunahme zu verhindern, unter Teriflunomid mit 13,8 bzw. 17,4 vs. 10,8 bzw. 30,2 „konsistenter als unter DMF“, betonte *Obermann* auf der Fachpressekonferenz.<sup>15</sup>

Der Vergleich mit dem Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-1-(S1P1)-Modulator Ponesimod in der Head-to-head-Studie OPTIMUM ergab unter Teriflunomid ein in ähnlichem Maß reduziertes Risiko einer nach 12 und 24 Wochen bestätigten Behinderungsprogression.<sup>16</sup> Auch zwei große ‚Real World‘-Studien belegen die Wirksamkeit von Teriflunomid hinsichtlich der Schubrate, Behinderungsakkumulation und MRT-Aktivität sowie der Therapiepersistenz im Praxisalltag.<sup>17,18</sup>

\* Die hier dargestellten Effekte stammen aus einer Studie, die sowohl in-vitro-Experimente, Untersuchungen an Zelllinien und Mäusen als auch klinische Daten von Patienten beinhaltet. Die in-vitro-Resultate lassen sich nur bedingt auf in-vivo übertragen.

\*\* 87,1% der Fälle unter Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten bildeten sich zurück. Bei 1,3% der Fälle kam es zu einem Therapieabbruch.<sup>19</sup>

## Konsistentes Langzeitsicherheitsprofil

„Ein milder Krankheitsverlauf braucht nicht per se eine hochaktive Behandlungsform“, betonte *Dr. Boris-Alexander Kallmann*, Bamberg, „maximale Wirksamkeit ist nicht der einzige Parameter der Therapiewahl“. Angesichts der vielfältigen Therapieoptionen kommt dem Sicherheitsprofil eines MS-Medikamentes ein hoher Stellenwert zu, so der niedergelassene Neurologe. Häufigste Nebenwirkungen von Teriflunomid sind eine leichte Erhöhung des ALT-Werts, eine meist reversibel verminderte Haardichte\*\*, selten Kopfschmerzen sowie manchmal Übelkeit und Diarrhoen.<sup>19</sup> Ein Lebermonitoring ist bei Patienten ohne Risikofaktoren jetzt nur noch alle 4 Wochen im ersten halben Jahr und danach in regelmäßigen Abständen vorgesehen.<sup>19</sup> Vereinzelt kommt es zu leichten Lymphopenien, so *Kallmann*, doch gehen diese nicht mit vermehrten Infekten einher. Die schützende Immunantwort bleibt erhalten,<sup>20</sup> das Infektionsrisiko ist gegenüber Placebo nicht erhöht.<sup>21</sup> Bislang wurde kein Fall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) beschrieben, die auf Teriflunomid zurückzuführen war, betonte *Kallmann*.

## Fazit: Vorteilhafte Therapieoption

Insgesamt liegen Erfahrungen zu Teriflunomid weltweit bei mehr als 100.000 Patienten und mehr als 435.200 Patientenjahren vor, die Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten über bis zu 13 Jahre sind konsistent.<sup>22,23</sup>

Das in Kurz- und Langzeitstudien sowie in ‚Real World‘-Studien dokumentierte Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil machen den Immunmodulator zu einem zuverlässigen Partner bei der Therapie der RRMS, viele Patienten können ihren Alltag lebenswert gestalten. Jüngst wurde die Zulassung von Teriflunomid auf Kinder und Jugendliche ab 10 Jahre erweitert. Personalisiert werden bei einem Körpergewicht <40 kg 7 mg, oberhalb davon die Erwachsenenendosis von 14 mg eingesetzt.<sup>19</sup>

## Literatur\*

1. O'Connor P et al., N Engl J Med 2011; 365 (14): 1293-1303; 2. Confavreux C et al., Lancet Neurol 2014; 13 (3): 247-56; 3. Miller AE et al., J Neurol 2014; 261 (9) (Suppl1): 1781-8; 4. Oh J et al., Neurology 2019; 92 (15 Suppl., P2-047); 5. Freedman MS et al., Mult Scler J 2018; 24 (S2): 530-737, P1233; 6. Wolinsky JS et al., Mult Scler 2014; 20 (S1): 267-84, P058; 7. O'Connor PW et al., Neurology 2006; 66(6): 894-900; 8. Radue EW et al., Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017; 4 (5): e390; 9. Hauser SL et al., N Engl J Med 2020; 383 (6): 546-57; 10. Sprenger T et al., Mult Scler 2020; 26 (10): 1207-16; 11. Zivadinov R et al., Ther Adv Neurol Disord 2020; 13 [doi: 175628642097054]; 12. Calabrese M et al., Neurology 2010; 74: 321-8; 13. Coyle PK et al., Mult Scler Relat Disord 2017; 17: 107-15; 14. Goodin OS et al., Curr Med Res Opin 2007; 23(11): 2823-32; 15. Freedman MS et al., Mult Scler Relat Disord 2016; 10: 204-12; 16. Kappos L et al., JAMA Neurol 2021; 78(5): 558-67; 17. Kalincik T et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90 (4): 458-68; 18. D'Amico E et al., Ther Adv Neurol Disord 2018; 11 [doi: 1756286418796404]; 19. Fachinformation Aubagio®, Stand Juli 2021; 20. Comi G et al., Mult Scler 2020; 26 (9): 1083-92; 21. Comi G et al., Mult Scler Relat Disord 2016; 5: 97-104; 22. Miller AE, Neurodegener Dis Manag 2021; 11(5): 387-409; 23. Comi G et al., BMC Neurol 2020; 20(1): 364 [doi: 10.1186/s12883-020-01937-4]; 24. Klotz L et al., Sci Transl Med 2019; 11(490); 25. Bar-Or A et al., Drugs 2014; 74(6): 659-74.

\* In den Daten der Referenzen 1-18 und 20-25 waren ausschließlich Patienten über 18 Jahre eingeschlossen

## Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß  
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information GmbH, München

Quelle u. a.: Fachpressekonferenz „Vielfältigkeit von Teriflunomid – Überzeugende Therapie mit umfassender Wirksamkeit“, 30.3.22  
Druck: die druckbörse GmbH, Aiterhofen, Köln. © 2022 GFI  
Mit freundl. Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH