

NEUROVISION

PROFESSIONAL

Sonderveröffentlichung für Fachkreise

Mai 2021



Teriflunomid: Starker Schutz des Hirnvolumens

Bei der schubförmigen Multiplen Sklerose ist ein gegenüber Gesunden forciertes Rückgang des Hirnvolumens zu beobachten. Die Hirnatrophie korreliert dabei mit der Behinderungsprogression. Signifikant mindern lässt sich der Hirnvolumenverlust Studien zufolge durch

Teriflunomid (AUBAGIO®).¹ Parallel zu der reduzierten Hirnatrophie, ist unter der Therapie auch eine geringere Behinderungsprogression gegenüber Placebo zu beobachten.² Zur Praxisrelevanz der Befunde nimmt Dr. Nicolaj Witt aus Hamburg in einem Interview Stellung.

Mit Teriflunomid der Hirnatrophie und damit auch der Behinderungsprogression entgegenwirken

Bei Patienten mit vergleichsweise geringem Hirnvolumenverlust nach zwei Jahren ist die Wahrscheinlichkeit einer Behinderungsprogression im Verlauf von sieben Jahren signifikant geringer als bei solchen mit ausgeprägter Hirnatrophie nach zwei Jahren. Dies zeigt eine Analyse des Zusammenhangs von Hirnvolumenverlust und Behinderungsprogression anhand der Daten der TEMSO-Studie zu Teriflunomid (AUBAGIO®).² Die Daten legen nahe, dass der Schutz des Hirnvolumens durch Teriflunomid den größten Effekt auf die Verhinderung von Behinderungsprogression hat (> 50 %).²

Sehr interessant sind vor diesem Hintergrund Studienbefunde, wonach Teriflunomid eine effektive Reduktion der Hirnatrophie bei Patienten mit schubförmiger MS bewirkt. Der jährliche Verlust an Hirnvolumen ist unter Teriflunomid sogar signifikant geringer als unter einer Behandlung mit Dimethylfumarat (DMF), wie die retrospektive Phase IV-Studie Teri-RADAR belegt (ABBILDUNG 1).³

Dabei lag der durchschnittliche Hirnvolumenverlust berechnet auf ein Jahr unter Teriflunomid bei 0,1 Prozent gegenüber 0,5

Prozent unter DMF.³ Es resultierte unter Teriflunomid zudem eine numerisch geringere Volumenänderung der lateralen Ventrikel gegenüber DMF. In einer weiteren Real-World-Studie konnten die Autoren darüber hinaus zeigen, dass Teriflunomid offenbar einen besseren Erhalt der grauen Hirnsubstanz als DMF vermitteln kann.⁵

Wirksamkeit in Vergleichsstudien

Auch in den großen Phase-III-Zulassungsstudien ASCLEPIOS I & II mit über 1.800 Patienten, in der die Wirksamkeit eines Anti-CD20-Antikörpers (Ofatumumab) im Vergleich zu Teriflunomid untersucht wurde, zeigte sich nach 12 und 24 Monaten eine vergleichbare Hirnatrophie bei Patienten unter dem Anti-CD20-Antikörper und unter Teriflunomid (ABBILDUNG 2).⁶

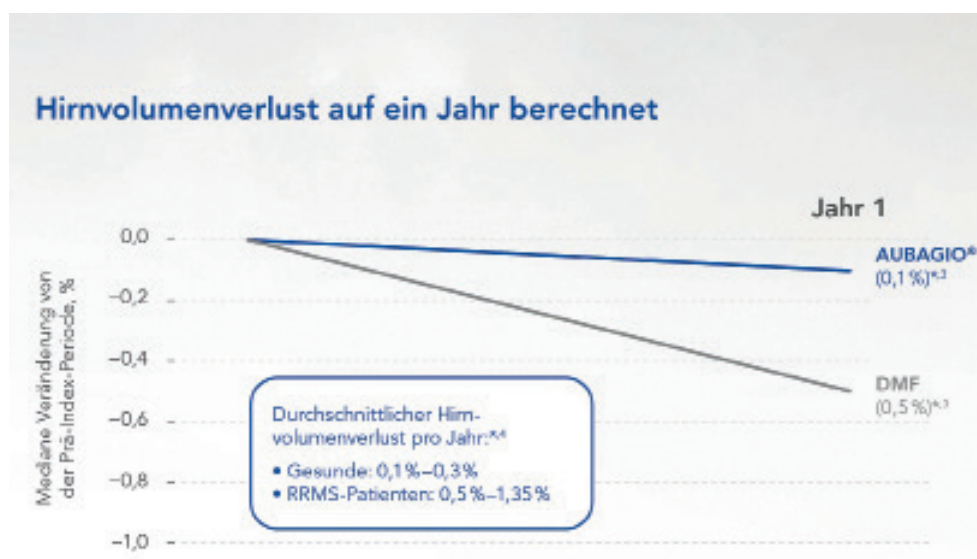


ABBILDUNG 1

Hirnvolumenverlust unter Teriflunomid vs. DMF in der amerikanischen Real-World-Studie TERI-RADAR. Daten aus der klinischen Praxis zeigen eine bessere Wirksamkeit von Teriflunomid vs. DMF beim Schutz des Hirnvolumens ($p = 0,02$).³

DMF: Dimethylfumarat; **RRMS:** Schubförmig remittierende Multiple Sklerose
* Die Daten für Gesunde, MS-Patienten sowie für MS-Patienten, die DMF oder Teriflunomid erhielten, stammen aus unterschiedlichen Studien und wurden mit unterschiedlichen Messmethoden erhoben und sind daher nicht direkt miteinander vergleichbar.

Aktuelle Daten bekräftigen frühere Studienbefunde

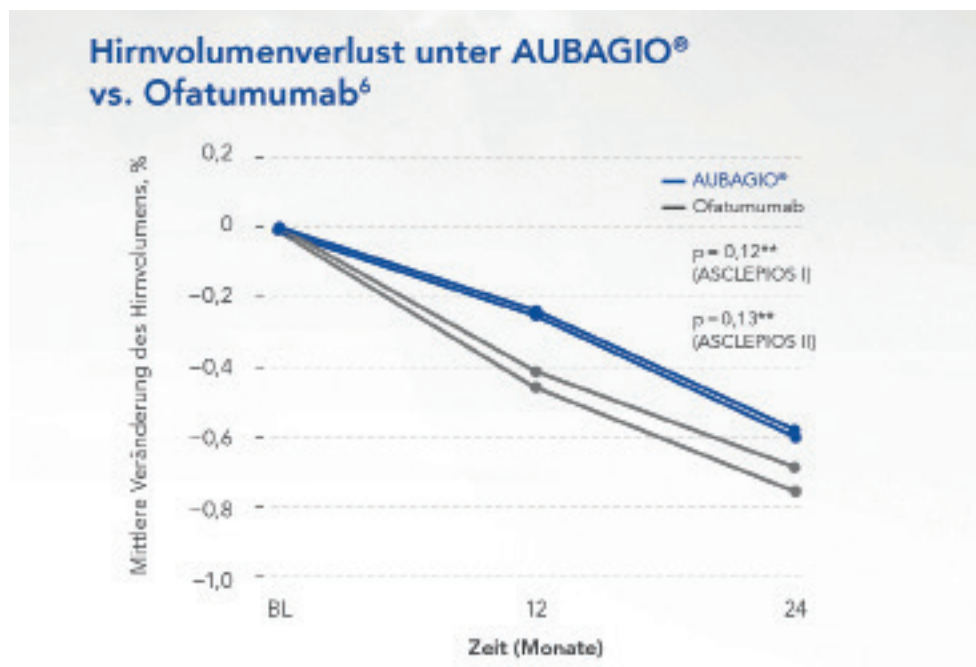


ABBILDUNG 2

Hirnvolumenverlust unter AUBAGIO® vs. Ofatumumab in den Studien ASCLEPIOS I & II. In den Head-to-Head-Studien zeigen Teriflunomid und Ofatumumab eine vergleichbare Hemmung der Hirnatrophie.⁶

* Die Zulassung von Ofatumumab zum Einsatz bei Patienten mit unterschiedlichen MS-Formen wird aktuell noch durch die EMA geprüft (Letzter Zugriff: 29.03.2021).

** Der p-Wert wurde in beiden Studien in den Monaten 12–24 berechnet und der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die positiven Befunde zur Hirnatrophie unter Teriflunomid stehen dabei im Einklang mit den Daten zur Behinderungsprogression, wobei unter dem Anti-CD20-Antikörper 8,1 % der Patienten eine Progression über 6 Monate aufwiesen, im Vergleich zu 12 % unter Teriflunomid. Bei der Verbesserung von Behinderung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ofatumumab und Teriflunomid. Diese für die Patienten besonders relevanten Effekte auf die Behinderungsprogression zeigten sich auch in einer weiteren Phase-III-Studie mit über 1.100 Patienten in der Teriflunomid als aktiver Komparator diente: So ergab sich unter Teriflunomid eine dem Wirkstoff Ponesimod (Sphingosin1-Rezeptor-Modulator, ähnlicher Wirkmechanismus wie Fingolimod, Siponimod und Ozanimod) vergleichbare Hemmung der Behinderungsprogression.⁷

Die aktuellen Daten bekräftigen frühere Studienbefunde, die unter der Therapie mit Teriflunomid einen stabilen EDSS (Expanded Disability Status Scale) über bis zu 12 Jahre dokumentieren.⁸ Teriflunomid reduziert zudem Schübe mit Residuen, die ihrerseits eine Behinderungsprogression bedingen können, signifikant um mehr als 50 Prozent im Vergleich zu Placebo.⁹

Beschleunigte Hirnatrophie bei der MS

Bei praktisch jedem Menschen kommt es im Verlauf des Lebens zu einem kontinuierlichen Rückgang des Hirnvolumens. Menschen mit schubförmiger MS zeigen allerdings eine verstärkte Hirnatrophie. Denn während der Hirnvolumenverlust beim Gesunden im Mittel 0,1–0,3 Prozent pro Jahr beträgt, liegt er bei MS-Betroffenen im Durchschnitt bei 0,5–1,35 Prozent pro Jahr (ABBILDUNG 1).⁴ Das kann erhebliche Auswirkungen auf viele Lebensbereiche nehmen und die berufliche Leistungsfähigkeit ebenso wie die allgemeine Lebensqualität massiv beeinträchtigen.¹⁰

Der Erhalt des Hirnvolumens ist somit wichtig, um Behinderungen und damit assoziiert auch Einschränkungen der beruflichen Situation, der Mobilität und der allgemeinen Lebensqualität der Patienten zu verhindern.

„Bei der Therapie den Hirnvolumenverlust mit im Blick behalten“

Interview mit Dr. Nicolaj Witt

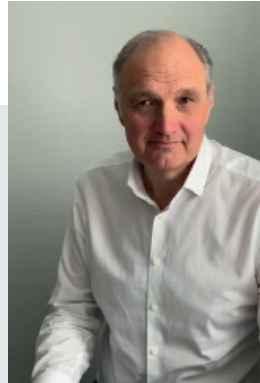
Neben der Reduktion der Schubrate wie auch der Behinderungsprogression ist die Hemmung des Hirnvolumenverlusts ein wichtiger Zielparameter bei der Behandlung der schubförmigen MS. Was das im Praxisalltag bedeutet, erläutert Dr. Nicolaj Witt, Facharzt für Neurologie in einer MS-Schwerpunktpraxis in Hamburg.

NV-Professional: Herr Dr. Witt, welche Bedeutung hat die Hirnatrophie bei der schubförmigen MS?

Dr. Witt: Wir beurteilen die Prognose der Patienten anhand der Krankheitsaktivität. Ein wichtiges Therapieziel ist es, dafür zu sorgen, dass möglichst wenig oder keine Krankheitsaktivität mehr erkennbar ist. Entscheidende Parameter hierbei sind Schübe, kernspintomographische Aktivität und die Behinderungsprogression. Wir erhoffen uns, durch eine konsequente Hemmung der Krankheitsaktivität nicht nur akute Schübe und eine Zunahme von Behinderungen abwenden zu können, sondern auch den Übergang in eine sekundär progrediente MS verzögern oder sogar verhindern zu können. Aus Studien wissen wir, dass es eine enge Assoziation der bei vielen MS-Patienten forcierten Hirnatrophie mit der Krankheitsprogression gibt.² Der Hirnvolumenverlust ist damit aus meiner Sicht auch ein wichtiger Faktor der Krankheitsaktivität. Daraus leitet sich praktisch zwangsläufig ab, dass wir diesen Parameter unbedingt bei der Therapie mit im Blick haben müssen. Wir sollten die Behandlung möglichst so ausrichten, dass auch der Hirnvolumenverlust auf das normale Maß wie beim Gesunden gebremst wird. Das kann sich wahrscheinlich auch günstig auf die Kognition auswirken, zumal viele Patienten mit MS ja über deutliche Einbußen ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit klagen.

NV-Professional: In welchen Stadien der MS spielt das eine Rolle?

Dr. Witt: Im Grunde spielt der Hirnvolumenverlust in allen Krankheitsphasen eine Rolle und das auch bei den sehr frühen Krankheitsstadien. Denn die forcierte Hirnatrophie tritt schon sehr früh auf und bei vielen Patienten ist auch im früheren Krankheitsstadium eine Behinderungsprogression wie auch ein Nachlassen der



Dr. Nicolaj Witt ist Facharzt für Neurologie und Inhaber einer Gemeinschaftspraxis am Israelitischen Krankenhaus in Hamburg. Schwerpunkt der Praxis ist die Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, pro Jahr werden mehr als 1.000 Patienten mit MS betreut. Dies geschieht in enger Kooperation mit zwei Psychiatern, einer Medizinspsychologin und einer Systemtherapeutin. Es gibt spezielle Aktivitätsangebote zur Krankheitsbewältigung wie beispielsweise psychotherapeutische Gesprächsgruppen, die Arbeit in Selbsthilfegruppen sowie komplementärmedizinische Angebote wie etwa geführte Meditationen und Qi Gong.

Kognition zu beobachten. Deshalb ist es meines Erachtens sehr wichtig, dem Verlust an Hirnvolumen möglichst von Therapiebeginn an entgegenzuwirken.

NV-Professional: Was ist die Ursache des forcierten Hirnvolumenverlusts?

Dr. Witt: Der Prozeß der Hirnatrophie bei MS ist bis heute nicht gut verstanden. Sogenannte degenerative Prozesse, also ein vorzeitiges Altern von Hirnstrukturen, werden durch Schübe aber auch diffuse Entzündungsprozesse im Gehirn der Patienten beschleunigt. Auch dies spricht für eine gezielte therapeutische Intervention, die auch das Hirnvolumen als Zielparameter mit einschließt.

NV-Professional: Es gibt aus Studien Hinweise darauf, dass Teriflunomid den Hirnvolumenverlust bremst.¹ Wie relevant ist dieser Aspekt im Praxisalltag?

Dr. Witt: Studien haben gezeigt, dass Patienten, die mit Teriflunomid behandelt werden, einen geringeren Hirnvolumenverlust zeigen als Patienten unter Placebo. Parallel dazu wurde auch eine geringere Behinderungsprogression gesehen.²

Der jährliche Verlust an Hirnvolumen ist dabei auch geringer als unter der Behandlung mit Dimethylfumarat.³ Aktuell wurde in der Studie Asclepios I und II sogar belegt, dass die Hirnatrophie unter Teriflunomid ebenso stark gehemmt wird wie unter dem CD20-Antikörper Ofatumumab.⁶

Das sind bemerkenswerte Resultate, die das therapeutische Potenzial von Teriflunomid unterstreichen. Die Hemmung der Behinderungsprogression wie auch der mögliche positive Einfluss auf die Kognition sind sehr relevante Therapieeffekte hinsichtlich der langfristigen Prognose der Patienten und auch hinsichtlich ihrer Lebensqualität.

NV-Professional: Wie beurteilen Sie die Verträglichkeit der Substanz und was berichten die Patienten?

Dr. Witt: Die Behandlung mit Teriflunomid wird von den Patienten in aller Regel sehr gut akzeptiert. Die Behandlung ist gut verträglich, wir sehen im Praxisalltag eher selten bedeutsame Nebenwirkungen und die Patienten schätzen die einfache Anwendung in Form der einmal täglich einzunehmenden Tablette.

NV-Professional: Welchen Stellenwert messen Sie Teriflunomid in der künftigen Therapielandschaft zu – nicht zuletzt vor dem Hintergrund von Expertenaussagen wie „Time is Brain“ und „Jedes Neuron ist heilig“?

Dr. Witt: Wir müssen selbstverständlich alles daransetzen, der zunehmenden Hirndegeneration entgegenzuwirken. Teriflunomid wird aufgrund seiner guten Wirksamkeit und Verträglichkeit und nicht zuletzt auch wegen seiner positiven Effekte auf die Hirnatrophie nach meiner Einschätzung auch in Zukunft weiterhin einen festen Stellenwert bei der Behandlung der milden bis moderaten schubförmigen MS einnehmen.

Herr Dr. Witt, haben Sie vielen Dank für das Interview.

Referenzen

¹ Radue EW et al., Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017;4(5):e390

² Sprenger T et al. Mult Scler 2020;26(10):1207–1216.

³ Zivadinov R et al., J Comp Eff Res 2019;8(5):305–316.

⁴ De Stefano N et al., CNS Drugs 2014;28(2):147–156.

⁵ Zivadinov R et al., J Clin Med 2019;8(3):E344.

⁶ Hauser SL et al., N Engl J Med 2020;383(6)(Suppl 1):546–557.

⁷ Fox RJ et al., Neurology 2020;94(15 Supplement):3972.

⁸ Freedman MS et al., Mult Scler 2018;24(S2):530–737, P1233.

⁹ Miller AE et al., J Neurol 2014;261(9)(Suppl 1):1781–1788.

¹⁰ Tauhid S et al., J Neurol 2015;262(11):2425–2432.

Manchmal fühlt sich MS wie ein Sturm an

AUBAGIO® Starke Basis bei MS

Zuversichtlich nach
vorne blicken

1 x täglich
AUBAGIO®
teriflunomid 14 mg
Tabletten

AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten. **Wirkstoff:** Teriflunomid. **Zusammens.:** 1 Ftbl. enth.: 14 mg Teriflunomid. **Sonst. Bestand. m. bek. Wirkung:** Jede Tabl. enth. 72 mg Lactose (als Monohydrat) u. 0,3 mg Na. **Sonst. Bestand.:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokrist. Cellulose, Carboxymethylstärke-Na, Hyprolose, Mg-Stearat, Hypromellose, Titandioxid, Talkum, Macrogol 8000, Indigocarmin Al-salz. **Anw.-geb.:** Erw. Pat. m. schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. Teriflunomid od. sonst. Bestand., schwere Beeinträcht. d. Leberfkt. (Child-Pugh Stad. C); Schwangere od. Frauen i. gebärfähigen Alter, die während der Behandl. mit Teriflunomid u. so lange, wie die Plasmaspiegel über 0,02 mg/l liegen, oh. zuverläss. Empfängnischutz (vor Beginn d. Behandl. muss Schwangerschaft ausgeschlossen werden); stillende Frauen; schwer beeinträcht. Immunstatus (z.B. AIDS); signifikant eingeschr. Knochenmarksfkt. od. signifik. Anämie, Leuko-, Neutro-, Thrombozytopenie; schwere aktive Infektion bis diese sich zurückgebildet hat; schwere dialysepflicht. Niereninsuff.; schwere Hypoproteinämie, z. B. beim nephrotischen Syndrom. **Nebenw.:** **Infektionen u. parasitäre Erkr.:** Häufig: Grippe, Infekt. d. ob. Atemw., Harnwegsinfekt, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Herpes simplex labialis, Zahninfekt., Laryngitis, Tinea pedis. **Nicht bek.:** schwere Infekt. einschl. Sepsis. **Blut, Lymphsyst.:** Häufig: Neutropenie, Anämie. **Gelegentl.:** leichte Thrombozytopenie (< 100 G/l). **Immunsyst.:** Häufig: leichte allerg. Reakt. **Nicht bek.:** sofortige oder verzögerte Überempf.reakt., einschl. Anaphylaxie, Angio-ödem. **Psyche:** Häufig: Angst. **Nerven:** Sehr häufig: Kopfschm. Häufig: Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndr. **Gelegentl.:** Hyperästhesie, Neuralgie, periph. Neuropathie. **Herz:** Häufig: Palpitationen. **Gefäße:** Häufig: Hypertonie. **Atemw., Brust-, Mediast.:** **Nicht bek.:** interstit. Lungenerkr. **GI:** Sehr häufig: Diarrhoe, Übelk. Häufig: Oberbauchschmerzen, Erbrechen, Zahnschm. **Nicht bek.:** Pankreatitis, Stomatitis. **Leber/Galle:** Sehr häufig: ALT erhöht. Häufig: GGT u. AST erhöht. **Selten:** akute Hepatitis. **Nicht bek.:** Arzneimittelbedingter Leberschaden (DILI). **Stoffw./ Ernähr.-stör.:** **Nicht bek.:** Dyslipidämie. **Haut, Unterhautzellgew.:** Sehr häufig: Alopezie. Häufig: Exanthem, Akne. **Gelegentl.:** Nagelerkr., schw. Hautreakt., **Nicht bek.:** Psoriasis (einschließl. pustulöser Psoriasis). **Skelettmusk., Bindegew., Knochen:** Häufig: Schm. d. Mskl. u. Skelettsystems, Myalgie, Arthralgie. **Niere, Harnwege:** Häufig: Pollakisurie. **Geschlechtsorg., Brustdrüse:** Häufig: Menorrhagie. **Allgemein:** Häufig: Schmerz, Asthenie. **Untersuch.:** Häufig: Gewichtsabnahme, Neutrophilen-/ Leukozytenzahl erniedrigt, erhöhte Kreatinin-Phosphokinasewerte im Blut. **Verletz., Vergift. u. d. Ingr. bed. Komplik.:** **Gelegentl.:** post-traumat. Schmerzen. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeutischer Unternehmer: **sanofi-aventis groupe**, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. Örtlicher Vertreter d. Zulassungsinhabers: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**, 65926 Frankfurt am Main. **Stand:** Januar 2021



Mehr Informationen
zu AUBAGIO®
www.starke-basis.de

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Erkrankungen begegnen.

SANOFI GENZYME

