

Multiple Sklerose – welche Therapieziele benötigt eine Langzeiterkrankung?

Die Behandlungsziele sind bei der Multiplen Sklerose (MS) in den vergangenen Jahren stetig ehrgeiziger geworden. Es geht inzwischen nicht mehr nur um eine Kontrolle der Krankheitsaktivität, vielmehr ist eine Langzeitremission anzustreben. Dabei muss alles daran gesetzt werden, die Behinderungsprogression zu hemmen. Die Hirnatrophie spielt den aktuellen Daten zufolge hierbei eine entscheidende Rolle¹, wie beim 8. Fach-Presserworkshop MS Special(ists) in Köln deutlich wurde.

Aktuelle Studien zu Teriflunomid zeigen, dass die Behinderungsprogression bei der MS wesentlich mit einer Hirnatrophie assoziiert ist.¹ So wurde beobachtet, dass bei Patientinnen und Patienten mit dem geringsten Hirnvolumenverlust über zwei Jahre die Wahrscheinlichkeit einer Langzeit-Behinderungsprogression über sieben Jahre am geringsten ist¹, hieß es bei dem Fachpressgespräch unter Leitung von Prof. Dr. Peter Rieckmann, Bischofswiesen, in Köln. Der Erhalt des Hirnvolumens ist somit nicht nur wichtig, um Einschränkungen der Kognition und der Sensorik zu verhindern, sondern auch um die Behinderungsprogression langfristig zu hemmen.

Teriflunomid mindert signifikant die Hirnatrophie

Als Therapieoption, die den Hirnvolumenverlust signifikant senkt und damit die Behinderungsprogression langfristig hemmt, wurde in Köln Teriflunomid (Aubagio®) vorgestellt.¹ Parallel zur signifikanten Hemmung des Hirnvolumenverlusts gegenüber Placebo resultierte ein über nunmehr zwölf Jahre niedriger und stabiler EDSS-Verlauf

(Expanded Disability Status Scale).² Mehr als 50 % der Effekte auf die Behinderungsprogression dürften dabei durch die Reduktion der Hirnatrophie bedingt sein. Teriflunomid verlangsamt in den Jahren eins und zwei zudem signifikant den Verlust der kortikalen grauen Substanz und den Gesamthirnvolumenverlust bei Erkrankten mit CIS (klinisch isoliertes Syndrom).³ Diese Beobachtungen unterstreichen die Relevanz der Hirnatrophie und der Atrophie der grauen Substanz beim CIS sowie in der Frühphase der MS.³

Die Effekte auf die Hirnatrophie sind nicht bei allen MS-Therapeutika gleich ausgeprägt, wie eine Real-World-Studie zu Teriflunomid sowie zu Dimethylfumarat (DMF) belegt. Denn Teriflunomid zeigte gegenüber DMF eine signifikant geringere Abnahme des kortikalen Volumens über 24 Monate.⁴ Der Wirkstoff führt außerdem gegenüber DMF zu einer signifikant geringeren Abnahme der grauen Substanz über ein Jahr ($p=0,044$) bzw. zwei Jahre ($-0,44\%$ vs. $-3,12\%$, $p=0,015$).⁵ Die Ergebnisse legen aus Sicht der Experten nahe, dass Teriflunomid im Vergleich zu DMF überlegene Schutzwirkungen auf die kortikale graue Substanz vermittelt.

Wirkmechanismus von Teriflunomid

Teriflunomid (Aubagio®, 7 mg und 14 mg) vermittelt bei der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RMS) in aktivierten T- und B-Zellen eine reversible Hemmung des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH). Dieses hat eine Reduzierung der Immunzellproliferation zur Folge, die jedoch nicht alle Lymphozyten gleichermaßen betrifft. Denn nur aktivierte T-Zellen weisen eine höhere mitochondriale Atmungsaktivität auf, was sie besonders empfindlich gegenüber einer DHODH-Hemmung mit Teriflunomid macht. Die stoffwechselbremsenden Effekte von Teriflunomid beeinflussen somit gezielt das gestörte, autoreaktive T-Zell-Repertoire und in diesem Zusammenhang auch die weiteren MS-typischen pathophysiologischen Prozesse, wie Inflammation, Demyelinisierungen und Neurodegenerationen.^{7,8}

Im direkten Vergleich von Teriflunomid und Ofatumumab⁶ wurden vergleichbare Effekte bei der Verbesserung von Behinderung und beim Hirnvolumenverlust erwirkt. Im Gegensatz zur Schubrate, bei der Ofatumumab eine signifikante Überlegenheit gegenüber Teriflunomid zeigte, gab es bei Behinderungsverbesserung und Hirnvolumenverlust keine signifikanten Unterschiede. Die Patientinnen und Patienten in der Teriflunomid-Gruppe zeigten beim Hirnvolumenverlust sogar einen numerischen Vorteil. Christine Vetter

In den Daten der Referenzen (außer bei der Fachinformation Aubagio®) waren ausschließlich Patienten über 18 Jahren eingeschlossen.

- 1 Sprenger T et al. Mult Scler 2020;26(1):1207–16.
- 2 Freedman MS et al. Mult Scler J 2018;24(S2):530–737, P1233.
- 3 Zivadinov R et al. Ther Adv Neurol Disord 2020;13:1–13.
- 4 Zivadinov R et al. J. Comp. Eff. Res. 2019; 8(5):305–316.
- 5 Zivadinov R et al. J. Clin. Med. 2019,8,344; DOI:10.3390
- 6 Hauser SL et al. N Engl J Med 2020;383(6):546–57.
- 7 Fachinformation Aubagio®, Stand: 07/21_2.
- 8 Klotz L et al. Sci Transl Med 2019.

Quelle: Fach-Presserworkshop „8. MS Special(ists) – MS-Patienten*innen im Blick“, 22.08.2022 in Köln. Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Abb. 1: Hirnvolumenverlust unter Aubagio® versus Ofatumumab.

